

L'INSULINOTHÉRAPIE

dans le traitement des hémorragies utérines

※

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 22 décembre 1937

PAR

JERZY BRAUN

Né à Varsovie (Pologne), le 21 septembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(MENTION « MÉDECINE »)

**Examineurs
de la Thèse.**

{ MM. LAPEYRE, professeur, *Président*.
RICHE, professeur.
COLLÈGE CARRERA, agrégé. } *Assesseurs.*
ROUX, agrégé.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE LAFFITTE-LAURIOL, RUE COLLOT, 3

1937

L'INSULINOTHERAPIE

dans le traitement des hémorragies utérines



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 4

L'INSULINOTHÉRAPIE

ans le traitement des hémorragies utérines



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 22 décembre 1937

PAR

JERZY BRAUN

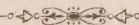
Né à Varsovie (Pologne), le 21 septembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(MENTION « MÉDECINE »)

Examineurs
de la Thèse.

{	MM. LAPEYRE, professeur, <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs.</i>
	RICHE, professeur.		
	COLL DE CARRERA, agrégé.		
	ROUX, agrégé.		



MONTPELLIER

IMPRIMERIE LAFFITTE-LAURIOL, RUE COLLOT, 3

1937

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs.

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HÉDON.
Chimie biologique et médicale	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	GIRAUD.
Clinique chirurgicale	RIMBAUD.
Clinique obstétricale	MASSABUAU, <i>assess.</i>
Clinique des maladies mentales et nerveuses	RICHE.
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge	P. DELMAS.
Clinique de dermatosyphiligraphie	EUZIÈRE, <i>doyen.</i>
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEENHARDT.
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT.
Clinique gynécologique	ÉTIENNE.
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LAPEYRE.
Radiologie (ch. de c.)	N...
Anatomie (ch. de c.)	TERRACOL.
Histologie (ch. de c.)	LAMARQUE.
	LAUX.
	GRANEL.

Honorariat

Professeurs honoraires : MM. RODET, TÉDENAT, GALAVIELLE, VALLOIS, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, BOSCH, VIREN, VILLARD et CABANNES.

Chargés de cours complémentaires.

Pathologie expérimentale	MM. N...
Pathologie externe	AIMES.
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, <i>ag. libre.</i>
Accouchements	COLL de CARRERA.
Clinique phthisiologique	BOUDET, <i>prof.</i>
Clinique propédeutique médicale	BAUMEL.
Clinique des maladies contagieuses	JANBON.
Stomatologie	D ^r WATON.

Agrégés en exercice.

Chirurgie	{ MM. AIMES. MOURGUE-MOLINES GUIBAL. ROUX.	Médecine	{ MM. JANBON. BAUMEL. P. RIMBAUD. COLL DE CARRERA. CARRÈRE. DEJEAN.
		Obstétrique	
		Bactériologie	
		Ophtalmologie	

Examineurs de la thèse.

MM. LAPEYRE, professeur, <i>président.</i>	MM. COLL DE CARRERA, <i>agréé.</i>
RICHE, professeur.	ROUX, <i>agréé.</i>

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

*La joie de ce jour compensera
trop faiblement les peines et les
sacrifices que son amour maternel
inépuisable s'est imposé pour moi.*

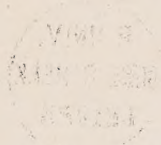
*Hommage de ma profonde affec-
tion filiale.*

A MES SŒURS

*Dont l'affectueux attachement,
cordiale amitié et sincère dévouement
m'ont fourni du réconfort et du
courage à persévérer.*

*Témoignage de ma tendre et
inaltérable affection.*

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS



A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPEYRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*A qui nous devons le meilleur
de notre formation clinique, qui nous
a inspiré ce travail et nous a fait
le grand honneur d'en accepter la
présidence. En témoignage de notre
gratitude, de respectueux attachement
et admiration.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RICHE

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Pour l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant de faire partie de notre
jury de thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COLL DE CARRERA

Hommage très respectueux.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'hommage de notre profonde recon-
naissance.*

I. — Introduction.

Il y a encore quelques années, on se trouvait souvent désarmé en présence de certaines hémorragies utérines graves qui, par leur abondance et leur répétition, pouvaient prendre des proportions véritablement inquiétantes.

Dans les cas extrêmes, la seule ressource thérapeutique qui restait était la castration chirurgicale ou radiothérapique. Il est inutile d'insister sur la gravité d'une telle éventualité surtout lorsqu'il s'agit de jeunes filles et de jeunes femmes.

Actuellement, grâce à l'introduction de l'insuline dans la pratique gynécologique, les malades bénéficient d'une thérapeutique très efficace, sans danger et quasi-spécifique de nombreuses hémorragies.

Là où les procédés habituels du traitement n'enregistraient que des échecs, l'insulinothérapie a fait ses preuves. Il n'est donc pas étonnant, que, une fois son premier succès connu, elle fut accueillie avec enthousiasme et prit rapidement la place des procédés jusqu'alors classiques. Elle est aujourd'hui largement employée dans les nombreux services de gynécologie, notamment dans celui de notre Maître, M. le Professeur LAPEYRE.

Bien que cette thérapeutique soit assez récente, elle a suscité déjà de nombreux travaux en France et à l'étranger. Ses indications semblent être bien précisées

et ses résultats indéniables. Il persiste toutefois un point à expliquer : c'est le mécanisme par lequel l'insuline agit sur les hémorragies utérines.

A ce point de vue nous restons encore dans le domaine des hypothèses, mais qui tendent de plus en plus à être vérifiées dans le but de faire reposer cette thérapeutique sur des bases physiologiques. Dans notre travail, nous avons consacré un chapitre important aux travaux expérimentaux, nous attachant à ce problème et nous avons discuté les différentes théories en vogue.

En plus, nous avons passé en revue tous les cas d'hémorragies utérines justiciables de l'insulinothérapie dont nous précisons les indications et nous nous sommes attachés à démontrer, à la lumière des résultats cliniques, tout le parti qu'on peut tirer de cette thérapeutique et son double intérêt thérapeutique et diagnostique.

II. — Aperçu historique des travaux antérieurs d'ordre clinique.

Avant 1927, aucune mention n'est faite sur la possibilité d'une action thérapeutique de l'insuline dans les métrorragies. C'est à ce moment que Vogt en Allemagne, employant l'insuline dans les cures d'amaigrissement, remarqua fortuitement son action dans les hémorragies menstruelles : il avait noté une influence modératrice chez les femmes trop abondamment réglées. Il appliqua dès lors ces propriétés de l'insuline au traitement des hémorragies génitales et arriva aux conclusions suivantes publiées dans son article intitulé « Sur les rapports entre l'insuline et l'ovaire et leurs déductions thérapeutiques pour le traitement des hémorragies utérines » :

L'insuline diminue les règles dans leur abondance et dans leur durée.

Elle exerce une action semblable sur toutes les métrorragies ou ménorragies d'origine ovarienne. Pour lui, l'insuline agirait surtout dans les métrorragies fonctionnelles d'origine ovarienne dans lesquelles tout examen gynécologique reste négatif.

Mais il conseille aussi son emploi dans les métrorragies de la ménopause et dans les règles abondantes que l'on observe dans les inflammations chroniques et aiguës de l'utérus et du paramètre qui relèveraient, d'après lui, d'une véritable insuffisance ovarienne.

Le professeur Cotte, dès 1928, fit connaître en

France cette méthode thérapeutique; elle lui a donné des résultats tellement probants qu'il n'a pas cessé de la préconiser dans les métrorragies et ménorragies d'origine ovarienne et il a pu écrire dans son livre sur les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme que, depuis qu'il employait l'insuline, il n'avait jamais dû recourir à une castration radiothérapique ou chirurgicale.

A la suite des publications de Vogt et Cotte, de nombreux auteurs se sont intéressés à ce problème; citons les plus importants :

Blutemann (1928) a employé l'insuline dans cinquante cas; il a eu des succès dans les métrorragies des jeunes filles, des effets inconstants dans les métrorragies de la ménopause, des échecs dans les métrorragies dues à des états inflammatoires.

Condamin et Brunat (1930) divisent les hémorragies utérines en hypermenorrhées se traduisant par une augmentation de la quantité ou de la durée des règles et en polymenorrhées relevant d'une perturbation dans la fréquence des règles et prenant le caractère des hémorragies d'origine ovarienne; seules ces dernières seraient justiciables de l'insulinothérapie; les auteurs ont eu des succès très probants et réguliers à tel point que « l'insulinothérapie apparaît comme le véritable traitement d'épreuve des hémorragies d'origine ovarienne ».

Signalons Hoffmann Bang (1930), Soler Julia (1929): Insuline dans les métrorragies ovariennes, Silvermann et Illitza (1929) : Insuline dans les métrorragies, G.-V. de Avezado (1932).

Une intéressante publication est celle de Plagniol (1932) qui, dans la note sur le traitement des ménorragies par l'ingestion d'extrait pancréatique total, dé-

montre à propos de deux observations « le bienfait réel équivalent à une véritable thérapeutique d'urgence de la poudre de pancréas par ingestion dans les hémorragies génitales de la femme ». Dans sa thèse : *Emploi thérapeutique de l'insuline en gynécologie* (Paris 1934), Poulain donne un aperçu très complet de divers travaux modernes sur les relations entre l'insuline et l'activité ovarienne et passe en revue toutes les indications de l'insulinothérapie en gynécologie. Ce travail basé sur quarante-trois observations personnelles est une importante mise au point de la question.

Encore plus récemment Klaften : *Traitement des ménorragies et des métrorragies par l'insuline* (1935) attire l'attention des cliniciens sur les cas d'hémorragies utérines justiciables de l'insulinothérapie.

Tout dernièrement Roulland : *L'insuline dans les hémorragies utérines* (1936) expose les résultats obtenus par l'insuline dans le traitement des hémorragies fonctionnelles de la puberté, de l'âge adulte et de la ménopause. L'auteur conseille son emploi dans tous les cas où l'on peut éliminer toute cause utérine annexielle ou générale, dès qu'on aura conclu à une hémorragie ovarienne dysfonctionnelle.

Citons enfin les récentes monographies françaises et étrangères : O. Poulain-Landrieu : *valeur thérapeutique de l'insuline dans certains troubles ovariens* (1935), P. Ulrich : *de l'insuline dans le traitement des hémorragies d'origine ovarienne* (1935), Grégoire Chick (1936), E. Vogt : *l'insuline dans les hémorragies utérines* (1936), Americo-Valerio (1935) et J. Giacobbi (1936).

III. — Hémorragies utérines justiciables de l'insulinothérapie.

Leur pathogénie et diagnostic clinique.

De l'étude historique des travaux cliniques, on peut dégager les conclusions suivantes :

1^o L'insuline diminue d'une façon constante et souvent même arrête complètement toutes les métrorragies d'origine ovarienne;

2^o L'insuline n'a aucune action dans les hémorragies utérines liées à une lésion organique de l'appareil génital. Aussi est-il facile de comprendre pourquoi Cotte fait de l'insuline un véritable moyen de diagnostic, puisqu'elle permet lorsqu'elle agit favorablement d'affirmer à coup sûr que l'ovaire est en cause.

De ces règles sur lesquelles la majorité des auteurs sont d'accord découlent les indications thérapeutiques de l'insuline : son emploi ne sera justifié que dans les hémorragies dans lesquelles un trouble de fonctionnement de l'ovaire est en cause. Mais en pratique le problème est plus difficile, car si nous avons d'une part les hémorragies ovariennes qui se présentent à l'état symptomatique pur, c'est-à-dire que tout examen gynécologique le plus complet ne peut déceler à leur origine aucune lésion macroscopique, nous avons d'autre part les hémorragies utérines aux aspects très polymorphes, dans lesquelles à côté d'un facteur fonctionnel ovarien plus ou moins important, on peut

mettre en évidence une lésion organique nette du tractus génital.

Il nous faut donc étudier successivement :

Les hémorragies ovariennes dites fonctionnelles qui constituent une indication formelle et essentielle à l'insulinothérapie.

Les hémorragies d'origines diverses dans lesquelles l'insuline est indiquée comme une thérapeutique adjuvante et associée.

A. — HÉMORRAGIES UTÉRINES FONCTIONNELLES.

Nous distinguerons parmi ces hémorragies :

Celles qui surviennent à la période active de la vie génitale de la femme ;

Celles de la ménopause.

1^o *Hémorragies fonctionnelles des jeunes filles et des jeunes femmes.* — Elles reconnaissent comme cause un trouble de l'ovulation résultant d'un déséquilibre endocrinien auquel participent surtout quatre glandes : l'ovaire, l'hypophyse, la thyroïde et la surrénale. Elles justifient donc le nom d'hémorragies endocrinienne (Roulland).

Cotte a montré que les métrorragies des jeunes filles et des jeunes femmes sont liées à un dysfonctionnement de l'ovaire. Si on examine les ovaires de ces malades, on voit qu'il y a souvent des kystes folliculaires et pas de corps jaune récent. En effet, ces hémorragies sont dues, le plus souvent, à ce que Violet a appelé le « follicule persistant » décrit autrefois par Schroeder, c'est-à-dire le follicule qui ne se rompt pas,

devient kystique, et empêche la formation du corps jaune. C'est l'hyperfolliculinémie qui conditionne l'insuffisance luteinique.

En l'absence du corps jaune, les follicules primordiaux se mettent à évoluer d'une façon anarchique, sans arriver jusqu'au bout de leur évolution.

En même temps l'hyperfolliculinémie, décelable par les réactions biologiques dans le sang et dans l'urine, provoque une hyperplasie, puis une nécrose partielle de la muqueuse utérine qui se met ainsi à saigner.

Il y a dans ces cas menstruation sans ovulation, « anovulation bleeding » des auteurs américains.

A partir du moment où sous l'influence du traitement le follicule évolue régulièrement et à la dehiscence folliculaire fait suite un corps jaune qui évolue, lui aussi, dans les conditions normales, la menstruation reprend un rythme régulier. Il suffit donc que l'ovulation redevienne normale pour que les hémorragies disparaissent.

Or, ce sont surtout les métrorragies ovariennes fonctionnelles qui relèvent de l'insulinothérapie; il est donc probable, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, que l'insuline amène l'arrêt de ces hémorragies par son action directe sur le cycle ovarien.

Quel est l'aspect clinique de ces hémorragies?

Schématiquement, on peut distinguer :

les ménorragies dans lesquelles le rythme menstruel est conservé;

les métrorragies dans lesquelles le rythme menstruel est perturbé,

bien que cette classification soit un peu artificielle, les deux types présentant des types intermédiaires en évoluant l'un vers l'autre.

2° *Ménorragies habituelles des jeunes filles et des femmes.* — Certaines femmes présentent, soit depuis la puberté, soit pendant de longues périodes de leur vie, des règles anormales par leur abondance et par leur durée (dix ou douze jours au plus) qui constituent pour elles une gêne, voire une véritable infirmité même à l'exclusion de tout phénomène douloureux. Par contre, ces règles sont régulières quant à leur date d'apparition. Dans certains cas, ces pertes sanguines constituent une véritable hémorragie pouvant prendre des proportions inquiétantes et déterminer un état d'anémie et de dénutrition très prononcées avec des troubles nerveux, vertiges et lipothymie.

Chez ces malades, un examen somatique complet permet souvent de déceler un dysfonctionnement des glandes endocrines. O. Poulain l'a recherché systématiquement chez ses malades.

« La plupart d'entre elles réalisaient d'une façon parfaite le type hyper-ovarien de Prude, longiligne, aux hanches étroites et aux seins lourds. Néanmoins, nous avons eu des succès semblables chez des brévilignes grasses. Dans certains cas on notait des signes évidents d'hyperthyroïdie, dans d'autres d'hypothyroïdie.

De même, nous avons noté indifféremment des signes manifestes d'hypervagotonie ou d'hypersympathotonie.

C'est dans les ménorragies des jeunes filles et des jeunes femmes qu'on aura surtout l'occasion de mettre en œuvre la thérapeutique par l'insuline.

3° *Métrorragies fonctionnelles des jeunes femmes.*
— En dehors des causes classiques : grossesse extra-

utérine, fibrome ou polype de l'utérus, rétention placentaire, etc..., on connaît de mieux en mieux la possibilité des métrorragies purement fonctionnelles dues à des lésions dysplasiques de l'ovaire.

Les règles présentent ici une fréquence anormale, elles avancent de quelques jours chaque mois et surviennent plus ou moins régulièrement tous les vingt-cinq, vingt jours, ou même moins. Dans certains cas elles se produisent deux fois par mois et, comme elles sont souvent très abondantes avec une durée anormale de huit à dix jours, les femmes perdent presque continuellement et finissent par ne plus pouvoir différencier leurs règles de ce qu'elles appellent leurs pertes.

Il s'agit parfois des femmes qui sont réglées très irrégulièrement tous les trois ou quatre mois et lorsque leurs règles surviennent, elles sont particulièrement abondantes et longues. Si le médecin n'est pas averti par la répétition de ces phénomènes, il peut logiquement penser à un accident d'avortement.

Le diagnostic de l'origine ovarienne de ces hémorragies présente une importance capitale, car il entraîne une sanction thérapeutique d'une efficacité remarquable : traitement insulinién; on y pensera donc toujours après l'élimination de toute cause utérine ou annexielle.

4^e *Métrorragies fonctionnelles de la ménopause.* — Un grand nombre de métrorragies de la ménopause constituent un syndrome hémorragique fonctionnel reconnaissable à ses symptômes : diminution de l'abondance des règles, suivie d'hémorragies entrecoupées de périodes d'arrêt complet des règles d'un à plusieurs mois, apparition de bouffées de chaleur et autres symptômes de la ménopause.

L'examen général et local ne montre aucune lésion susceptible d'être la raison de ces métrorragies.

Dans leur mécanisme, il faut invoquer comme dans les hémorragies précédentes la prédominance de la folliculine sur la lutéine, plus exactement hyperfolliculisme (Roulland). Zondeck, Maur et Goldstein ont signalé dans le sang des femmes à l'âge de la ménopause une hyperfolliculinémie à laquelle succède une augmentation de l'hormone hypophysaire.

Partant de ce principe, ils décrivent trois périodes dans l'âge critique de la femme :

1^{re} Période hyperfolliculinique, c'est la phase des aménorrhées et des hémorragies alternantes, elle marque le premier temps de dérèglement folliculaire. A ce moment, on trouve dans le sang et dans les urines un excès de folliculine; il y a blocage de la fonction au stade de maturation folliculaire.

2^{de} Période oligofolliculinique au cours de laquelle la folliculine diminue, c'est la phase d'insuffisance ovarienne;

3^{de} Période hyperpolyprolanique pendant laquelle on constate l'augmentation de la sécrétion hypophysaire. Les accidents hémorragiques correspondraient à la première période qui se prolongerait anormalement.

L'indication de l'insulinothérapie dans les métrorragies fonctionnelles de la ménopause est formelle, l'insuline représente comme on le verra le seul traitement spécifique et efficace de ces hémorragies.

B. — HÉMORRAGIES UTÉRINES D'ORIGINES DIVERSES :

De causes multiples, elles peuvent être rangées sous deux chefs :

Hémorragies liées à des affections générales :

Hémorragies liées à une lésion génitale.

Il faut faire entrer également dans ce groupe certaines métrorragies d'origine ovarienne qui sont entretenues et aggravées par la coexistence d'un facteur lésionnel local ou d'un trouble général.

1^o *Hémorragies utérines liées à des affections générales.* — L'origine médicale des métrorragies doit être toujours recherchée par un examen général des malades.

On note le plus souvent les lésions cardiaques : rétrécissement mitral, malformations du cœur.

Affections sanguines et dyscrasiques : anémies graves, leucémies, hémogénie, hémophilie.

Troubles endocriniens : hyper ou hypothyroïdie.

Facteurs mécaniques et dyscrasiques : hypertension artérielle, cirrhose du foie, surtout dans les métrorragies de la ménopause.

Perturbations générales : hérédo-syphilis, etc..

Il est bien certain qu'une fois ces causes reconnues, c'est à elles qu'il convient de s'adresser avant tout pour instituer un traitement approprié.

Toutefois, il faut savoir ne pas méconnaître la possibilité d'un facteur ovarien associé, contre lequel l'insuline pourra être instituée à titre d'une thérapeutique adjuvante très précieuse.

2^o *Hémorragies utérines liées à une lésion génitale.*—

Les lésions inflammatoires et infectieuses des annexes s'accompagnent souvent de métrorragies habituellement peu abondantes, capricieuses, irrégulières et douloureuses. La tuberculose annexielle donne des règles irrégulières, répétées, peu abondantes.

Kyste lutéinique, ovarite scléro-kystique sont à l'origine des métrorragies souvent abondantes, de douleurs menstruelles avec retard des règles (dysménorrhée avec métrorragies).

Les métrorragies d'un fibrome, d'un polype de l'utérus sont parfois très abondantes et surviennent par intermittence.

Métrite hémorragique, utérus congestif et scléreux donnent des règles abondantes, prolongées, douloureuses, avec un écoulement noirâtre et fétide.

Quelle sera la part de l'insulinothérapie dans le traitement de ces métrorragies?

S'il est clair qu'il faut avant tout supprimer la cause (traitement anti-infectieux, décongestif, curettage, intervention chirurgicale, etc..) il n'en reste pas moins vrai que l'insuline, grâce à l'influence modératrice qu'elle exerce sur l'activité ovarienne, constitue un complément souvent très utile au traitement causal. Elle sera d'autant plus indiquée que la part du facteur ovarien sera supposée plus importante.

IV. — Essai d'explication du mode d'action de l'insulinothérapie dans les hémorragies utérines.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune explication probante des résultats cliniques de l'insulinothérapie.

Les très nombreuses expérimentations entreprises sur les animaux en vue de préciser les variations fonctionnelles de l'ovaire et ses modifications histologiques à la suite des injections de l'insuline n'ont abouti qu'à des résultats partiels et souvent contradictoires.

Cependant à la lumière de ces travaux on peut dégager quelques hypothèses qui semblent être de nature à apporter certains éclaircissements sur le problème.

1° *L'action de l'insuline est-elle une action médicalementeuse hémostatique ?*

A priori on pourrait admettre que l'insuline, par l'albumine qu'elle renferme, possède une action hémostatique analogue à celle du sérum animal. Cette idée simpliste doit être cependant abandonnée, puisque seules les métrorragies d'origine ovarienne sont influencées par l'insuline qui n'a aucune action sur les règles normales (Cotte) ni sur les autres hémorragies relevant de causes multiples. Il est du reste facile de démontrer que même dépouillée de toute substance albuminoïde l'insuline est encore active.

2^o *L'insuline agit-elle par un effet stérilisant?*

C'est Vogt qui fut l'auteur et le principal défenseur de cette théorie. Il a noté une stérilité passagère de deux cents jours chez trois souris soumises à l'insuline par voie buccale. Rapprochant ses propres expériences de celles d'Haberland et de Wislansky qui ont réussi à stériliser temporairement des rates et des lapines avec des extraits ovariens et placentaires (le placenta étant très riche en folliculine), Vogt a conclu que l'hormone ovarienne et l'hormone pancréatique sont des substances très proches et qui possèdent en commun une action stérilisante.

Les résultats des travaux de Schebat « stérilisation des animaux femelles par l'insuline » et de Longo semblent être à l'appui de cette théorie.

De même, a priori, on serait tenté de croire que, si l'insuline agit sur les hémorragies menstruelles de la femme, c'est parce qu'elle inhibe ou suspend l'ovulation.

Cette hypothèse en apparence très séduisante n'est pas exempte de sévères critiques.

Remarquons d'abord que les expériences de Vogt et de ses partisans n'ont porté que sur un nombre très restreint d'animaux. Par contre d'autres auteurs, comme Castillo et Calatroui et surtout Abel, dont les travaux ont été faits sur une vaste échelle et sur des animaux très divers, nient le bien fondé des assertions de Vogt sur l'effet stérilisant de l'insulinothérapie.

En tout cas, il s'agit là de phénomènes inconstants et passagers qui ne peuvent d'aucune façon expliquer les succès constants de l'insulinothérapie dans les métrorragies d'origine ovarienne de la femme.

D'autre part, comment concilier ces notions avec les

faits cliniques indiscutables de guérison de l'insuffisance ovarienne et de l'aménorrhée par l'insuline et les faits non moins vrais que les femmes, traitées pour leurs métrorragies par l'insuline, ont eu ultérieurement des grossesses évoluant à terme?

Il est plus logique d'admettre que l'insuline qui atteint certainement l'activité physiologique de l'ovaire « agit à la manière d'un ferment ou d'une vitamine et qu'elle régularise tout simplement le cycle de l'ovulation » (Cotte). Nous allons développer cette idée qui cadre assez bien avec les faits observés en clinique.

3° L'insuline agit-elle sur l'activité folliculaire et sur le développement du corps jaune?

Cette théorie défendue surtout par Cotte est basée sur les notions de pathogénie des métrorragies ovariennes et sur l'expérimentation. Puisqu'il suffit que sous l'influence du traitement le follicule évolue à sa maturité et qu'à la déhiscence folliculaire fasse suite un corps jaune normal, pour que les hémorragies disparaissent, Cotte a été amené à penser que l'insuline agit directement sur le fonctionnement de l'ovaire en régularisant l'activité folliculaire et en favorisant la formation du corps jaune.

Les travaux d'Abel, les plus importants qui aient été faits jusqu'à ce jour, sont à l'appui de cette théorie. Ses expériences semblent montrer qu'il y a deux phases dans l'influence de l'insuline sur le cycle ovarien.

Dans la première phase on constate un allongement de la phase œstrale. Les périodes de repos sont rapprochées, puis la phase œstrale après s'être allongée diminue progressivement. Ce dernier temps correspond

à une activité folliculaire intense aboutissant à une évolution précipitée et hâtée d'un grand nombre de follicules croissant, petites et moyennes. Le nombre des corps jaunes est petit.

Puisque pour la plupart des auteurs l'œstrus dépend de la folliculine, on peut conclure que son prolongement est dû à l'hyperproduction folliculaire constatée. Les résultats de cette première phase permettent ainsi d'expliquer les guérisons des aménorrhées par l'insulinothérapie.

Dans la deuxième phase on note une croissance exagérée des corps jaunes. On trouve de gros corps jaunes et peu de follicules et chez certains animaux une véritable lutéinisation de l'ovaire.

Ce ne sont que ces derniers résultats qui correspondraient aux résultats cliniques de guérison des métrorragies.

Les constatations expérimentales d'Abel expliquent ainsi comment l'insuline est capable d'agir à la fois dans les aménorrhées (en stimulant l'activité folliculaire) et dans les métrorragies (en favorisant le développement du corps jaune).

Cette action sur l'ovaire serait spécifique et en étroite dépendance avec la concentration sanguine des hormones sexuelles, qu'elle régulariserait dans un sens ou dans l'autre (Hoffmann Bang);

4° L'insuline agit-elle par l'intermédiaire du système nerveux végétatif et du métabolisme des glucides?

On sait que normalement la menstruation s'accompagne d'un état d'hypervagotonie avec hyperglycémie, dû à la folliculine, substance vagotonique et hyperglycémiant qui est d'ailleurs contre-balancée par la lu-

téine qui excite le sympathique et tend à rétablir ainsi l'équilibre vago-sympathique.

D'après Vogt, dans les hémorragies d'origine ovarienne, par suite de la surproduction de la folliculine et de la déficiënce en lutéine, cet équilibre serait rompu dans le sens de l'hypervagotonie et d'hyperglycémie. Dès lors l'insuline, substance sympathicotrope pour l'auteur et hypoglycémiant, agirait par l'intermédiaire du système neuro-végétatif et du métabolisme des glucides sur l'activité ovarienne, en favorisant la formation du corps jaune. « L'insuliné », nous dit Vignes, « agirait de la façon que l'on sait sur le tonus du système nerveux végétatif et elle peut de ce fait équilibrer les excès de l'incrétion ovarienne dynamogénique et agir comme les substances correctives.

Pour Violet, l'insuline agirait en accélérant le métabolisme des matières sucrées sur le glycogène au niveau du canal utéro-vaginal.

Le système neuro-végétatif étant sous la dépendance étroite des glandes à sécrétion interne, le problème peut être situé sur un plan plus général où interviendraient des rapports pluriglandulaires; l'insuline pourrait ainsi agir par l'intermédiaire du corps thyroïde ou de l'hypophyse, de la calcémie augmentée dans l'insuffisance ovarienne, ou même par l'intermédiaire de l'équilibre ionique du sang (Vogt). Cette explication permet de combler de nombreuses lacunes qui persistent dans le mécanisme d'action de l'insulinothérapie. Toutefois elle ne paraît pas s'adapter à la totalité des cas observés. Nous en retiendrons cependant la régulation du système neuro-végétatif par l'insuline et sa répercussion possible sur l'activité ovarienne.

V. — La conduite de l'insulinothérapie dans les hémorragies utérines.

A. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

La posologie de l'insuline purement empirique n'est réglée par aucun critère précis. Toutes les techniques et doses sont employées, toutes donnent des résultats.

A la suite de Vogt, les auteurs allemands avec Klaffen, Bang et autres, préconisent des doses fortes d'insuline allant jusqu'à quarante à cinquante unités.

En France on est en général d'accord pour conseiller des doses faibles et moyennes : quinze à vingt unités par injection et par jour. Roulland commence toujours par cinq unités et ne dépasse jamais vingt unités. Ces doses paraissent suffisantes et les doses plus élevées ne semblent pas avoir donné de meilleurs résultats.

Peut-être est-ce là une application de la loi de Pézard « du tout ou rien », d'ailleurs fort discutée. Pour Pézard, en opothérapie tant qu'on n'a pas atteint une certaine limite, l'action est nulle; dès que la limite est atteinte, le produit exerce son action; la limite dépassée, on n'obtient pas d'augmentation de l'effet quelle que soit la dose employée. C'est peut-être cela qui explique les mêmes résultats qu'ont obtenu les divers auteurs avec des doses d'insuline très différentes.

Toutefois cette règle n'est pas absolue et il ne faut

pas hésiter dans certains cas de métrorragies graves à employer des doses plus fortes (trente à quarante unités par jour) en se tenant bien entendu à l'abri des accidents hypoglycémiques.

Quant à la période à laquelle on doit faire les injections, les avis diffèrent : les Allemands emploient de grosses doses quotidiennes pendant tout le mois y compris la période des règles. Cotte préconise des doses moins fortes et de préférence pendant l'intermenstruation ; Condamin, pendant la période qui précède les règles.

Si toutes ces techniques semblent se valoir, il existe pour chaque variété d'hémorragies des techniques qui leur conviennent le mieux. Nous les préciserons plus loin.

En ce qui concerne la durée du traitement, elle sera fixée d'après les résultats obtenus par les premières injections. Il nous faut insister dès maintenant sur la rapidité d'action de l'insuline : dès la première ou deuxième injection, on observe un résultat si le traitement doit être efficace. De même, en cas d'insuccès, un traitement prolongé reste inopérant.

Les injections ne seront pas prolongées au-delà de trois mois de traitement ; en général, d'ailleurs, le résultat est définitivement acquis à ce moment. Par contre on a cité des cas d'aménorrhée survenant à la suite d'un traitement trop prolongé.

L'insuline est toujours parfaitement tolérée, à condition de faire les injections immédiatement avant les repas, en faisant absorber deux morceaux de sucre immédiatement avant.

En cas de pertes abondantes on mettra la malade au lit avec de la glace sur le bas-ventre et on fera précéder l'injection d'insuline par celle de sérum glucosé.

B. — LES MODES D'APPLICATION DE L'INSULINOTHÉRAPIE
DANS LES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE MÉTRORRAGIES.

1^o *Traitement des ménorragies des jeunes filles et des jeunes femmes.* — Une technique simple qui a, en outre, l'avantage de réduire le nombre des injections et de permettre une surveillance plus étroite des résultats (Poulain-Landrieu), consiste à faire le traitement au moment des règles; elle comporte une injection de 20 unités d'insuline, le premier jour des règles, une deuxième de 15 à 20 unités le deuxième jour des règles, suivie d'une troisième le lendemain, en cas où l'hémorragie n'aurait pas manifestement diminué d'abondance.

Une autre manière de conduire le traitement, recommandée surtout par Colle, est représentée par le traitement intermenstruel. Il consiste à faire des injections bi ou trihebdomadaires de 15 à 20 unités d'insuline par injection et par jour pendant l'intermenstruation en arrêtant le traitement au moment de l'apparition des règles. Ce traitement doit être continué pendant trois ou quatre mois consécutifs.

Dans certains cas, on pourra l'associer au traitement précédent et les résultats en seront souvent meilleurs et plus durables.

On a préconisé aussi le traitement prémenstruel. Roulland conseille de faire tous les deux jours, dans la semaine qui précède les règles, une injection de 5 unités pour la première, 10 pour la deuxième, 15 pour la troisième, 20 pour la quatrième.

De même, Condamin et Brunat emploient la technique qui comporte trois à six injections de 30 unités d'insuline pratiquées avant les règles.

O. Poulain-Landrieu parle de l'efficacité possible des injections prémenstruelles ou plus exactement d'une seule injection prémenstruelle à une époque qui correspondrait au maximum d'hyperfolliculinémie » et où l'action d'insuline s'exercerait avec le maximum d'intensité.

Notre Maître, M. le Professeur LAPEYRE, préconise l'insuline dans la semaine qui précède les règles aux doses que nous indiquons au paragraphe suivant.

2° Traitement des métrorragies des jeunes femmes.

— En cas de métrorragies d'abondance moyenne, on pratiquera les injections quotidiennes d'insuline à la dose de 15 à 20 unités en suivant les résultats pour juger du moment où il convient de les arrêter.

La troisième ou la quatrième injection amènera presque toujours une diminution notable des hémorragies et il est rarement nécessaire de dépasser la cinquième.

En cas de pertes abondantes, Cotte recommande de faire une injection de 20 unités d'insuline matin et soir pendant trois jours.

Roulland fait une injection quatre jours de suite aux doses de 5, 10, 15, 20 unités; s'il n'obtient qu'un résultat partiel, il recommence une seconde série d'injections après cinq jours de repos.

Dans le traitement de l'hémorragie abondante et prolongée, nous avons vu employer par notre Maître, M. le Professeur LAPEYRE, la technique suivante :

Le premier jour, deux injections (matin et soir) de 10 unités;

Le deuxième jour, deux injections (matin et soir) de 15 unités;

Le troisième jour, deux injections (matin et soir) de 20 unités;

Le quatrième jour, deux injections (matin et soir) de 10 unités.

Dans les métrorragies liées à une affection médicale ou à une lésion génitale, l'insulinothérapie sera associée à une thérapeutique causale : antisyphilitique, endocrinienne, antiinfectieuse, décongestive, etc...

3^o Traitement des métrorragies de la ménopause. — Il suffit en général d'une injection de 15 ou 20 unités d'insuline le premier jour des règles pour amener une diminution notable de l'hémorragie. Le deuxième jour, on pratique une seconde injection et selon les résultats on fait, si nécessaire, une troisième injection le lendemain (Poulain).

Si les résultats ne sont pas entièrement satisfaisants, on peut soumettre les malades à un traitement intermenstruel.

Roulland conseille de faire pendant trois semaines, deux fois par semaine, une injection d'insuline, en commençant toujours par 5 unités sans dépasser 20 unités.

Enfin les préférences de certains auteurs vont aux injections prémenstruelles qui seraient les plus actives.

Pour notre Maître, il est bon de faire suivre les injections d'insuline prémenstruelles d'une deuxième série d'injections dans l'intermenstruum.

VI. — Résultats et intérêt de l'insulinothérapie dans le traitement des hémorragies utérines.

Nous allons étudier successivement les résultats et l'intérêt du traitement par l'insuline des diverses métrorragies justiciables de cette thérapeutique.

Cette étude, nous la basons sur une série d'observations recueillies en partie dans le service de notre Maître, M. le Professeur LAPEYRE, en partie empruntées aux publications de divers auteurs. Nous en devons une à l'extrême obligeance de M. le Professeur RICHE.

De l'examen approfondi de ces observations ainsi que de l'analyse de nombreux travaux publiés, nous dégageons un certain nombre de faits qui démontrent la valeur de l'insulinothérapie et sa place parmi les autres moyens thérapeutiques.

1° *L'insulinothérapie dans le traitement des ménorragies fonctionnelles des jeunes filles et des jeunes femmes.*

OBSERVATION I

(Clinique gynécologique de M. le Professeur Lapeyre, Hôpital Saint-Eloi). N° 992.

S... Antoinette (17 ans).

Entre le 15 janvier 1936 pour ménorragies. Le 8 janvier 1936, les règles arrivent avec sept jours d'avance; depuis, la malade saigne très abondamment, se changeant plusieurs fois de linge.

Le médecin signale dans ses antécédents personnels :

Une rougeole, une coqueluche, les oreillons;

Tendance hémogénique, la malade saigne longtemps pour la plus petite plaie, cette tendance hémogénique se retrouve chez la mère, la tante et la sœur de la malade.

Comme antécédents gynécologiques :

Réglée à 15 ans, les premières règles furent très abondantes et durèrent onze jours.

Dans la suite, irrégularité légère dans leur apparition, les pertes durant cinq jours, très abondantes, indolores.

A deux reprises, des ménorragies graves s'étaient produites, l'une d'elles avait nécessité l'hospitalisation Salle Delpéch il y a deux ans.

A l'examen :

Malade pâle, subictérique et anémique.

Pouls à 150, T.A. 9/3,5, cœur éréthique.

Abdomen : normal, battements aortiques visibles; aucune douleur à la palpation.

Toucher : col petit, un peu ramolli, mais non ouvert; corps petit, en anteversion; culs-de-sac libres.

Après le toucher s'écoule une grande quantité de caillots.

Hémogrammes : G.R. = 1.500.000. — G.B. = 6.000. — B.W. négatif. — Az. = 0,28.

L'interne de grade prescrit alors : Anthéma, sérum artificiel. — Injections chaudes additionnées d'H² O².

Evolution :

Le 16 janvier 1936 : La malade a très peu saigné pendant la nuit.

On commence le traitement par l'insuline, celui-ci consiste en injection d'insuline, 15 unités, deux fois

par jour, du 16 au 18. Le traitement est arrêté le 18; Les ménorragies ont cessé. Le 25 janvier : reprise des ménorragies, on recommence l'insuline. On injecte 15 unités d'insuline matin et soir, pendant trois jours, associée au sérum glucosé qui est continué jusqu'au 15 février; les ménorragies s'arrêtent.

Les règles reviennent, durant les mois de mars, avril et mai. A leur occasion, on reprend durant trois jours les injections d'insuline 15 unités deux fois par jour.

Pendant les mois de juin, juillet et août, la malade ne fut traitée que par l'hépatrol. Règles normales.

Sort du service le 29 août 1936.

Hémogrammes : G. R. = 3.600.000. — Poids augmenté de 10 kgs.

Nouveau séjour le 24 juillet 1937.

Depuis le départ de la malade jusqu'au 20 juin, les règles ont été normales. Le 8 juillet, les règles surviennent avec dix jours d'avance, et se prolongent anormalement, avec arrêt momentané de deux jours les 14 et 15. Le 20, le Docteur V., médecin traitant, indique une potion (?) et des injections d'eau bouillie qui ne modifient pas les pertes.

Le 24 juillet, la malade perd encore et présente brusquement de violentes douleurs abdominales avec vomissements; T. 37°5; la malade entre d'urgence au service.

A l'entrée : douleurs violentes dans les deux fosses iliaques, abdomen souple, T. 37°5.

Toucher : R. A. S.

Devant cet état abdominal aigu : glace sur le ventre, lavement laudanisé, injections chaudes. Le 25 juillet : plus de douleurs, arrêt des pertes rouges. Depuis, la malade va bien, ses règles sont régulières, tous les 28 jours, avec douleurs durant les deux premiers jours,

durant six jours, assez abondantes. L'examen gynécologique est normal. On décide de garder la malade jusqu'à l'apparition des règles nouvelles. En réalité, la malade sort de l'hôpital après une surveillance de deux mois.

OBSERVATION II

[Les deux observations que nous présentons ont été publiées par M^{lle} O. Poulain dans : Emploi thérapeutique de l'insuline en gynécologie (Thèse de Paris, 1934)].

M^{lle} Ha..., 20 ans, ménorragies datant de la puberté.

Règles très abondantes, de 8 à 10 jours, gênant et fatiguant la malade. Les règles surviennent tous les 25 jours, ne sont pas douloureuses. Cette malade présente en outre des troubles sympathicotoniques; vierge, examen gynécologique négatif.

Traitement : nous avons soumis cette malade non à l'insuline, mais à la vagotonine. Six injections prémenstruelles.

La glycémie faite avant les règles est de 1 gr. 10; le résultat des injections de vagotonine fut absolument négatif.

Le mois suivant, elle reçut 20 unités d'insuline deux fois par semaine.

Résultat : les règles survinrent avec un retard de 4 jours, c'est à dire au bout de 29 jours, ne durèrent que quatre jours au lieu de huit et furent diminuées de moitié en abondance.

Le deuxième mois après le traitement, résultat un peu moins satisfaisant, mais appréciable.

Malade revue quatre mois après : règles redevenues normales (4 jours), d'abondance moyenne, non douloureuses.

OBSERVATION III

M^{lle} Ja..., 24 ans, métrorragies.

Depuis la puberté, cette malade a des règles qui durent de 13 à 15 jours et constituent de véritables hémorragies; elles ne sont pas douloureuses, mais fatiguent extrêmement la malade à qui on avait proposé un règlement radiothérapique.

L'examen gynécologique est négatif.

Il s'agit d'une malade très maigre, mais ne présentant pas de troubles d'hyperthyroïdie.

Traitement : insuline, 20 unités le premier jour des règles; cette malade ne reçut pas d'autres injections ce mois-là et ses règles furent considérablement diminuées d'abondance et de durée (6 jours seulement).

Le mois suivant, les règles surviennent sans retard. On pratique une injection de 20 unités le premier jour; même résultat.

La malade a été suivie deux mois; résultat maintenu sans traitement.

Résultats immédiats :

La première constatation qui se dégage à l'analyse de ces observations et sur laquelle tous les auteurs sont d'accord est que, chez des jeunes filles ou des jeunes femmes présentant depuis la puberté des règles régulières, mais très abondantes et de longue durée, l'insuline ramène les règles à une abondance et à une durée normales. Ce résultat est très constant et rapidement obtenu.

En général, dès la première injection, les règles sont manifestement diminuées d'abondance et la troisième ou quatrième injection se montrent rarement nécessai-

res. Chez la malade de l'observation III, une seule injection de 20 unités d'insuline pratiquée le premier jour des règles a eu raison de ces hémorragies.

L'observation I est particulièrement intéressante.

Il s'agit d'une jeune fille qui présentait des stigmates évidents d'hémogénie. Sur ce terrain de dyscrasie sanguine, caractérisée surtout par l'abondance et l'avance des règles, ont apparu des hémorragies menstruelles accompagnées d'un état d'anémie très prononcée : 30 unités d'insuline ont eu raison de ces hémorragies en deux jours. Cependant, les pertes sanglantes ayant recommencé quelques jours après, la malade fut soumise pendant 20 jours au traitement insulinien régulier et, les trois mois suivants, seulement les jours des règles.

Le résultat fut excellent : les règles sont redevenues d'abondance normale et apparaissent tous les 28 jours.

Le deuxième fait observé est que les résultats obtenus ne semblent pas dépendre de la date à laquelle sont faites les injections. Dans l'observation II, les injections ont été faites pendant l'intermenstruum, dans l'observation III au moment des règles : les deux techniques ont donné les mêmes résultats remarquables.

Dans l'observation I, on a avantageusement remplacé le traitement biquotidien de 15 unités d'insuline du début, par le même traitement mais seulement les jours des règles.

« Que l'insuline exerce une action aussi manifeste sur l'abondance des règles, malgré la date du cycle ovarien à laquelle est pratiquée l'injection, est un des points les plus obscurs de notre sujet » (Poulain-Landrieu).

Résultats éloignés :

Les effets acquis par le traitement persistent presque toujours après son arrêt. Il est rare qu'on ait besoin de recommencer les injections au cours des mois qui suivent, il semble même que souvent les résultats peuvent se maintenir définitivement.

Ainsi dans l'observation I les résultats furent stables pendant 11 mois. Mais, si on ne tient pas compte de l'accident survenu au mois de juillet 1937 et qui d'ailleurs fut vite jugulé par une simple application de la glace sur le ventre, on peut considérer que les résultats de l'insulinothérapie se sont maintenus pendant 16 mois (nous prenons comme date extrême le jour de la rédaction de cette observation).

Toutefois, les observations publiées sont presque toutes encore trop récentes et n'ont guère un recul supérieur à 2 ou 3 ans, pour pouvoir en déduire le temps approximatif pendant lequel les résultats se seront maintenus et pour savoir s'ils seront vraiment durables.

Intérêt du traitement :

Les ménorragies habituelles des jeunes filles et des jeunes femmes sont d'une observation très courante. Elles constituent pour beaucoup de femmes une série d'ennuis et une gêne qui en font une véritable infirmité. Les injections chaudes conseillées à ces malades n'ont pas grand résultat et le repos au lit est un luxe que peu de femmes peuvent se permettre.

Dans d'autres cas, les hémorragies peuvent prendre une allure beaucoup plus grave et s'accompagner d'un amaigrissement, d'une fatigue et d'une asthénie très prononcés.

Ainsi la jeune fille de l'observation I s'est présentée avec un état d'anémie et d'asthénie profond (pouls à 150, T. A. 9/3,5 facies cholémique, gencives décolorées, tremblement des extrémités, cœur érélique. Au surplus, tous ces symptômes sont sur un fonds d'hémogénie).

A la jeune fille de l'observation II, chez laquelle chacune des périodes menstruelles constituait une véritable hémorragie, dont rien ne pouvait venir à bout et qui s'accompagnait de lipothymies et de syncopes, on a proposé, vu la gravité du cas, une castration par les rayons X. Inutile d'insister sur la gravité d'une telle éventualité chez des jeunes filles et des jeunes femmes, surtout lorsqu'une intervention aussi mutilante ne reconnaît comme indication qu'un trouble purement fonctionnel.

Devant ces ménorragies, l'insulinothérapie constitue le seul traitement héroïque et spécifique.

A la portée de chaque praticien, facile à manier et sans aucun inconvénient, « elle débarrasse d'une infirmité pénible les malades tout en leur permettant de continuer à mener une vie normale. » (Poulain).

2^o L'insulinothérapie dans le traitement des métrorragies ovariennes des jeunes femmes.

OBSERVATION IV

(Clinique chirurgicale de M. le Professeur Riche, Hôpital Saint-Eloi).

Mlle S..., 22 ans, métrorragies.

Entre dans le service le 1^{er} décembre 1936.

Histoire de la maladie : opérée il y a trois ans à la clinique mutualiste par M. le Professeur MASSABUAU

pour appendicite chronique. A ce moment, la malade ressentait une douleur persistante de la fosse iliaque droite. Elle n'avait jamais eu de crises aiguës. Après l'opération la douleur persiste avec exactement les mêmes caractères.

Pas de troubles digestifs, anorexie, pas de vomissements ni constipation.

Il y a six mois (en mars 1936), quelques jours après les règles survient une hémorragie utérine assez abondante qui disparaît spontanément. Elle se renouvelle à plusieurs reprises, la dernière qui date du mois de novembre a duré 25 jours.

On note une pollakurie importante, la malade urinant au mois de mars toutes les demi-heures, miction indolore, urines claires. Un toucher rectal et un toucher vaginal pratiqués au mois de mars par M. le professeur RICHE ont montré une rétroversion utérine.

Réglée à 13 ans, menstrues régulières, indolores tous les 28 jours. Légères pertes blanches.

Examen : sujet robuste, paraissant avoir un excellent état général. La palpation de l'abdomen montre un cæcum dilaté et un gargouillement douloureux à la pression. Pas de points douloureux : vésiculaire, ni costo-vertébral.

Traitement : 40 unités d'insuline pendant 4 jours en commençant le quatrième jour des règles.

Etat à la sortie : les règles observées dans le service ont duré une semaine à peine; la malade sort après cessation de l'hémorragie avec recommandation de noter soigneusement toutes les hémorragies ultérieures.

Examens ultérieurs : la malade revient le 8 avril 1937.

Depuis sa sortie elle a été normalement réglée; les

règles durent 3 jours et reviennent tous les 25 jours environ.

. Pas de pertes entre les règles. Il persiste la pollakurie (une miction chaque une heure et demie). Bon état général.

OBSERVATION V

(Publiée par MM. F. Condamin et W. Brunat dans *Lyon Médical*, 19 janvier 1930).

Mlle M. L., 26 ans, hémorragies très graves d'origine ovarienne; insulinothérapie, guérison.

Est transportée dans le service pour une hémorragie rebelle et une anémie intense.

Réglée à 15 ans, les règles ont été toujours douloureuses et abondantes, pas de grossesse ni de fausse couche. A eu une pleurésie à l'âge de 19 ans et ressent des douleurs gastriques (ulcère?) depuis 1924.

Depuis deux ans, les règles augmentent de durée et d'abondance. Depuis novembre 1928 sont survenues de grosses hémorragies de l'intermenstruum durant 8 jours, analogues à des règles très abondantes. En somme, depuis deux ans, ménorragies de plus en plus abondantes et depuis trois mois métrorragies prenant le type des règles de quinzaine.

Troubles digestifs variés : digestions particulièrement longues et pénibles.

Janvier 1929 : à l'examen on est frappé d'emblée par l'intensité de l'anémie, les léguments et les muqueuses sont complètement décolorés et sont d'une pâleur extrême.

La malade très faible est prise de vertiges lorsqu'on la fait asseoir. Le pouls est rapide, sans tension,

Au toucher le col est dur, entr'ouvert; le corps utérin très dur est en rétroversion mobile que l'on réduit facilement. L'ovaire gauche est un peu sensible. Le 7 janvier : réduction de la rétroversion et pessaire.

On constate les jours suivants que l'utérus est moins dur.

Le 10 janvier : malgré le repos complet, la bonne position de l'utérus bien maintenu par le pessaire et les injections chaudes, l'hémorragie reprend, plus abondante.

Insulinothérapie : 30 unités par jour pendant trois jours.

Dès le deuxième jour, arrêt des hémorragies qui réapparaissent un peu le surlendemain pour cesser complètement le 13.

Le 23 janvier : les hémorragies ne se sont pas reproduites, au toucher, l'utérus est toujours un peu congestif, mais moins gros et tend cependant, malgré le pessaire, à retomber en rétroversion. Columnisation pendant quelques jours.

Le 13 février : A eu ses règles du 30 janvier au 4 février, un peu abondantes, mais s'arrêtant spontanément au quatrième jour. Au toucher : utérus en intermédiaire; mise en place de pessaire de Smith.

Le 23 mai : la malade revient se montrer à la consultation. On ne la reconnaît pas; elle est complètement transformée, très colorée, elle a engraisé de 7 kgs pendant ces trois mois; elle a eu ses règles très normalement et très régulièrement; elle perd pendant 4 jours de façon normale; n'a plus eu aucune hémorragie depuis le traitement; a fait enlever son pessaire entre temps; rien à noter à l'examen, l'utérus est en bonne anteversion; rien aux annexes.

Revue le 23 novembre : va toujours très bien; les

règles sont absolument normales, il n'est survenu aucune perte depuis le traitement; l'état général est excellent. Au toucher, l'utérus tend à tomber en rétroversion; sera traité ultérieurement s'il y a lieu.

OBSERVATION VI

(Publiée par M^{lle} O. Poulain, thèse de Paris 1934).

M^{me} Ho..., 30 ans, métrorragies liées probablement à un kyste lutéinique.

Cette malade âgée de 30 ans (un enfant de 5 ans, pas de fausse couche) était bien réglée jusqu'au mois de juin 1933.

En juin 1933, elle consulte à l'hôpital Broca pour un retard de règles de 10 jours s'accompagnant de douleurs et de quelques pertes sanguines.

A l'examen on constate un utérus un peu gros, flanqué sur le côté droit d'une petite masse douloureuse. Le cul-de-sac gauche est très douloureux.

On craint une grossesse extra-utérine en raison de pertes sanglantes, dont se plaint la malade et du retard des règles. La réaction de grossesse sur la lapine est négative, ce qui fait poser le diagnostic de salpingite ou de kyste lutéinique.

Après 10 jours de repos, la malade sort de l'hôpital présentant toujours des pertes sanglantes. Elle revient quinze jours après, les douleurs ont disparu, mais les pertes sanguines persistent.

A l'examen, on retrouve toujours la petite masse arrondie et légèrement douloureuse sur le côté droit.

A ce moment, les pertes devenant beaucoup plus importantes, il avait été proposé à la malade un traitement radiothérapique.

Nous soumettons alors la malade à un traitement d'essai par l'insuline qui est commencé aux doses de 15 unités tous les deux jours. Au bout de 4 jours, diminution, puis arrêt complet des métrorragies. Le traitement est continué pendant 6 semaines.

Au bout de 35 jours, la malade a eu des règles normales; trente jours après, secondes règles normales.

Cette malade a été revue en janvier 1934 et en mars 1934 : ses règles sont maintenant parfaitement normales.

A l'examen ovaire, perceptible à droite, cul-de-sac gauche un peu douloureux (c'est à dire persistance de signes constatés il y a quelques mois).

En résumé il s'agissait, chez cette malade, de métrorragies liées vraisemblablement à un kyste lutéinique et qui avait fait porter le diagnostic de grossesse extra-utérine, dont l'insuline a eu raison en 4 jours et qui, après 2 mois de traitement, présente des règles régulières et restant régulières 9 mois après.

Résultats immédiats et éloignés :

Les résultats immédiats sont constants et toujours parfaits; les observations IV, V, VI le démontrent bien.

Les hémorragies sont rapidement arrêtées et, dès la deuxième injection, elles diminuent d'abondance.

En plus l'insuline régularise le rythme ovarien, souvent absolument perturbé; c'est une preuve cruciale de son action sur l'activité physiologique de l'ovaire.

Les résultats éloignés semblent satisfaisants, car presque toujours les règles se régularisent sans qu'il soit nécessaire de recommencer le traitement après

un certain temps. Dans l'observation IV les résultats se sont maintenus quatre mois après, dans les observations V ou VI neuf mois après le traitement. Cependant ces délais ne sont pas suffisants pour pouvoir conclure à la guérison définitive, et il serait intéressant de pouvoir suivre ces malades pendant un temps beaucoup plus long.

Toutefois, si, quelques années après, le syndrome hémorragique réapparaissait, il serait facile de le faire disparaître à nouveau par une nouvelle série d'injections.

Intérêt du traitement :

Il n'existe aucune thérapeutique spécifique des métrorragies ovariennes en dehors de l'insuline « toutes les autres thérapeutiques tant médicales (sérothérapie, opothérapie hypophysaire ou autre, transfusion sanguine, citrate de soude...) que chirurgicales (curettage, curiethérapie, interventions directes sur les ovaires...) nous semblent, devant les résultats acquis par l'insulinothérapie, devoir être sinon abandonnées, tout au moins utilisées que pour des cas exceptionnels, après échec du traitement à l'insuline » (Condamin et Brunat).

Et Cotte nous dit : « Depuis que je connais cette méthode, je n'ai plus recours à d'autres moyens thérapeutiques. Chez les jeunes filles et les jeunes femmes atteintes de métrorragies, je n'ai jamais été amené à enlever la matrice ou à faire la castration sèche par les rayons X et j'ai toujours eu raison des hémorragies par l'insuline ».

Dès lors aucun médecin n'a plus le droit de méconnaître l'existence de cette thérapeutique et de ne pas en faire bénéficier ses malades.

C'est qu'en effet, l'insulinothérapie constitue dans les métrorragies ovariennes un traitement d'une remarquable constance autant que d'une rapidité et d'une simplicité d'action toute particulière.

L'insulinothérapie comme traitement d'épreuve des métrorragies d'origine ovarienne.

Puisque l'insuline agit sur l'activité ovarienne et n'agit que sur elle, on peut demander à cette substance d'aider à la discrimination étiologique de certaines hémorragies. Il s'agit, en effet, souvent de cas difficiles ou impossibles à rattacher à leur véritable cause. Les observations V et VI sont à cet égard très instructives.

L'observation V est particulièrement intéressante :

La rétroversion utérine constatée pouvait être rendue responsable, en partie, des hémorragies considérables que présentait depuis de longs mois cette jeune fille; en effet l'utérus était non seulement en rétroversion, mais il était très dur, gros et congestif. Or les résultats du traitement (échec de la réduction et succès de l'insulinothérapie qui arrête les hémorragies et permet par cela même à l'utérus de reprendre une consistance et un volume normal) ont mis en évidence que la maladie de l'ovulation était seule la cause des hémorragies et que, malgré la grave atteinte de l'état général, il était inutile de rapporter ces métrorragies à une affection générale.

Dans l'observation VI, la malade présentait des métrorragies d'apparition récente, dont l'association avec un retard de règles et une petite masse annexielle avait fait craindre chez elle une grossesse extra-utérine. Or le traitement d'essai par l'insuline a arrêté

rapidement les hémorragies et a régularisé le cycle menstruel de cette malade, mettant ainsi en évidence l'origine ovarienne de ces troubles.

Dans les cas douteux, il serait donc désirable, avant de soumettre une malade à des manœuvres intra-utérines (lipiodol ou curettage), de s'assurer si l'ovaire n'est pas en cause en instituant un traitement d'essai par l'insuline.

Par contre, l'échec de l'insuline doit formellement éliminer l'origine ovarienne des métrorragies, il serait donc illogique dans ces cas de poursuivre une thérapeutique ovarienne (rayons X ou radium par exemple) avant de chercher une cause générale ou locale possible de ces hémorragies.

« L'insulinothérapie apparaît comme le véritable traitement d'épreuve des métrorragies d'origine ovarienne et, étant donné sa simplicité et sa bénignité, on peut avoir recours à lui même dans les cas douteux » (Condamin).

3° L'insulinothérapie dans le traitement des métrorragies d'origines diverses.

Nous présentons ici deux observations publiées par M^{lle} O. Poulain (*Thèse de Paris 1934*).

OBSERVATION VII

M^{lle} V..., 23 ans, ménorragies avec lésions gynécologiques inflammatoires.

Cette malade présente depuis la puberté des règles très abondantes et très prolongées; ces derniers mois, après s'être allongée 10 à 12 jours, elles ont duré 15, puis 18 jours.

Les règles ne sont pas douloureuses.

Cette malade se plaint en outre de pertes blanches très abondantes et les derniers jours des règles, elles sont noirâtres et très fétides; elle se plaint aussi de douleurs lombaires.

A l'examen on trouve un utérus gros et surtout légèrement bosselé. Tous les tissus sont congestionnés. Il n'existe pas de lésions annexielles.

Diagnostic : métrite du col importante, avec probablement participation du corps utérin.

Traitement : la malade étant examinée trois jours avant ses règles, on pratique chaque jour une injection d'insuline de 20 unités. Chaque jour, on fait un dosage du sucre sanguin qui reste à 1 gr. 10 tous les jours.

Le quatrième jour du traitement, les règles surviennent à leur date habituelle, mais ne durent que 4 jours et sont beaucoup moins abondantes. Néanmoins il persiste après ces 4 jours un suintement sanguin noirâtre et fétide, ce qui rappelle à la malade ce qu'elle observait ces mois derniers, mais moins abondant.

Le mois suivant, il fut fait un traitement très irrégulier d'insuline. Au total, 5 injections disséminées irrégulièrement dans le mois. La malade, revenue trois mois après, présente des règles de 4 jours, normales, suivies d'une interruption, puis de la reprise de l'écoulement noirâtre.

Cette malade fut ensuite traitée pour sa métrite et on assista alors à la disparition de cet écoulement post-menstruel.

Nous insistons sur cette observation, car :

1° Il semble que l'insuline ait agi sur un des éléments des ménorragies sans agir sur l'élément local

infectieux et que l'on ait assisté à la dissociation expérimentale de ces deux éléments au cours du traitement : diminution d'abondance des règles, mais persistance de l'écoulement infectieux;

2^o Le traitement de cette malade a été particulièrement irrégulier et malgré cela fort satisfaisant.

OBSERVATION VIII

M^{me} G..., 27 ans, ménorragies avec salpingite.

Les règles durent de 8 à 10 jours chez cette malade depuis deux à trois ans, date à laquelle sont apparues chez elle des douleurs et des pertes purulentes. Les règles sont irrégulières, le plus souvent en retard et traînent après leur cessation.

A l'examen, on constate chez cette malade un utérus de taille normale mais en rétroversion, fixé par deux annexites peu importantes et vraisemblablement non kystiques.

Traitement : insuline, 20 unités les trois premiers jours des règles. Résultat : règles beaucoup moins abondantes, de durée presque égale (7 jours), toujours traînantes.

Le mois suivant, pas de retard, même traitement et même résultat. Ultérieurement un traitement diathermique, qui améliora beaucoup la malade, ramène les règles à un type normal.

Dans cette observation, nous insistons sur la double étiologie des ménorragies à la fois ovarienne et infectieuse. Il semble qu'en agissant sur l'ovaire on ait modifié le terrain sans pourtant modifier l'épine irritative, et obtenu ainsi une guérison partielle. Nous demandons jusqu'à quel point cette modification du terrain

ovarien n'a pas permis une meilleure action du traitement ultérieur de l'épine irritative que constituait la salpingite.

Résultats et intérêts du traitement :

Il s'agit souvent en clinique d'hémorragies utérines où il est difficile devant les lésions assez complexes de démêler la part du facteur ovarien. L'insulinothérapie constitue, en même temps qu'un traitement adjuvant très précieux, un procédé de discrimination étiologique de ces métrorragies.

L'insuline est un complément utile au traitement anti-infectieux dans les hémorragies accompagnées des lésions inflammatoires de l'utérus et des annexes.

Dans l'observation VIII, l'insuline a permis de diminuer les pertes hémorragiques qui constituaient, chez cette malade atteinte de salpingite, un facteur d'aggravation et de complication. Le traitement anti-infectieux institué ultérieurement a pu avoir ainsi une meilleure action. On peut se demander si dans ces cas l'insuline ne réalise pas une véritable mise en repos de l'ovaire souhaitable chez ces malades.

Chez la malade de l'observation VII, l'insulinothérapie a réalisé une véritable dissociation des signes fonctionnels et des signes infectieux, les règles ont diminué d'abondance, mais l'écoulement postmenstruel n'a disparu que par le traitement décongestif ultérieur. L'insuline n'a donc agi que sur l'élément fonctionnel ovarien. De même lorsqu'à l'origine des métrorragies on note des troubles congestifs, tissulaires, veineux, un polype ou un fibrome de l'utérus, l'effet de l'insulinothérapie ne sera que partiel, parfois même insignifiant ou nul. Néanmoins, par son action frenatrice,

sur l'ovulation, elle exercera dans certains cas une influence modératrice sur ces hémorragies et facilitera en même temps l'action d'une thérapeutique appropriée.

Dans le même ordre d'idées, chez les malades qui présentent des troubles endocriniens, l'insuline associée au traitement opothérapique donne des résultats excellents, de même qu'associée à un traitement spécifique dans les cas où on peut incriminer la syphilis à l'origine des métrorragies.

A la lumière de ces faits, on peut déduire les conclusions suivantes bien posées par O. Poulain : « L'insuline grâce à l'action qu'elle exerce sur l'ovaire peut jouer un rôle important dans toutes les métrorragies :

1° Soit qu'elle soit associée à une autre thérapeutique endocrinienne ou infectieuse par exemple ;

2° Soit qu'elle constitue une thérapeutique de base sur des affections hémorragiques du tractus génital grâce à l'influence modératrice qu'elle exerce sur l'activité ovarienne ».

4° *L'insulinothérapie dans le traitement des métrorragies de la ménopause.*

Les trois observations que nous présentons ont été recueillies dans le service de notre Maître, M. le professeur LAPEYRE.

OBSERVATION IX

(Clinique gynécologique de M. le Professeur Lapeyre, Hôpital Saint-Eloi) N° 1.044.

M^{me} P. A..., épouse C..., 47 ans.

Sclérose utérine. Métrorragies arrêtées par l'insuline, application du radium consécutive.

Entre le 29 novembre 1936 pour métrorragies.

Celles-ci ont commencé à l'occasion des règles le 1^{er} novembre. La malade expulse du sang fluide avec de nombreux caillots.

Comme antécédents gynécologiques on note :

Premières règles à 18 ans; dès lors régulières, durent 8 jours, abondantes et douloureuses. Cinq grossesses dont 3 normales et 2 interrompues par des avortements.

Examen à l'entrée :

Teint anémique et subictérique;

Abdomen souple, légère résistance sus-pubienne;

Toucher vaginal : col long, dur, fermé, lèvres antérieures procidentes; corps : volume d'une grosse orange, mobile; culs-de-sac : souples.

Speculum : hystérométrie à 8 cm., fait saigner beaucoup; on ne perçoit aucune irrégularité de la cavité utérine qui paraît normale.

A noter l'état sub-syncopal de la malade à la fin de l'examen.

Hémogramme : G. R. = 1.900.000; Hémoglobine 40 %; V. G. = 1.06.

T. A. : 11/9,5.

Traitement : 30 novembre 1936 : injections d'insuline, 10, 15, 20, 10 unités deux fois par jour pendant 4 jours. L'hémorragie s'arrête.

Examen complémentaire le 4 décembre 1936 :

Hystérographie : cavité utérine augmentée de volume, régulière; le fond utérin est très concave.

Curetage explorateur biopsique : l'examen anatomopathologique montre qu'on se trouve en présence de caillots sanguins au sein desquels les vestiges de la muqueuse utérine étaient rares et sans lésions caractérisées.

Les hémorragies réapparaissent à la suite de ces examens.

Le 17 décembre : Mise en place de 20 mgr. de radium. — Reprise du traitement insulinique 20 unités pendant 5 jours.

Le 23 décembre : On supprime les injections d'insuline et on enlève le radium.

Le 25 décembre : la malade ne saigne plus.

Elle sort de l'hôpital le 30 décembre 1936.

OBSERVATION X

(Clinique gynécologique de M. le Professeur Lapeyre, Hôpital Saint-Eloi).

L... (Henriette), 41 ans.

La malade entre au service le 15 juillet 1933 pour des métrorragies très abondantes.

La malade a présenté une aménorrhée du 13 février au 20 avril. Elle consulte alors un médecin qui ne trouve pas de signes de grossesse. Au début du mois de mai surviennent des pertes hémorragiques très abondantes qui durent un mois. Arrêt des hémorragies du 31 mai au 12 juin. Du 12 juin au 3 juillet, nouvelles métrorragies, le médecin pensant à un petit fibrome envoie la malade le 10 juillet au centre anticancéreux pour traitement radiothérapique; la biopsie faite montre une métrite glandulaire sans transformation maligne. Les hémorragies continuent et deviennent particulièrement abondantes.

Antécédents : Début des règles à 12 ans; durent 5 à 6 jours, irrégulières, abondantes, non douloureuses.

Examen clinique :

Conjonctives et gencives décolorées;

Ventre plat et souple, à parois adipeuses;

Toucher : Col présentant une encoche profonde sur le côté gauche, volumineux et entr'ouvert; il est difficile d'apprécier les contours du corps utérin à cause de l'adiposité, mais il paraît augmenté de volume et à parois épaisses; rien d'anormal dans les culs-de-sac.

Speculum : col volumineux, non enflammé, large fente transversale laissant couler du sang noir; hystérométrie = 9 cm.

18-19 juillet : la malade saigne abondamment. Bourdonnements d'oreilles. T.A. 14/8.

Examen radiologique; lipiodol intra-utérin, pas d'image lacunaire.

Curetage biopsique : l'examen anatomo-pathologique permet de conclure à une : métrite hyperplasique sans transformation maligne.

Diagnostic : métrorragie fonctionnelle d'origine ovarienne.

Traitement : sérum glucosé et injections d'insuline pendant 3 jours à la dose de 20, 30 et 40 unités, en deux fois.

Résultats : le 22 juillet, les hémorragies cessent.

Le 7 octobre : la malade vient à la consultation: elle ne perd plus, elle a repris ses forces et son poids a augmenté. Règles normales, durent 2 à 3 jours.

Toucher : col gros à fente transversale, utérus difficile à palper à cause de l'adiposité.

Spéculum, col gros allongé, hypertrophique, fente transversale très marquée, en bec de canard.

Col prolabé avec un léger degré de colpocèle et rectocèle.

OBSERVATION XI

(Clinique gynécologique de M. le Professeur Lapeyre, Hôpital Saint-Eloi).

D... (Marthe), 48 ans.

Entre au service le 26 janvier 1937 pour des pertes hémorragiques.

En septembre 1934, la malade est venue en consultation; on diagnostique à ce moment un fibrome de la grosseur de deux poings et on lui fait 8 séances de radiothérapie à la suite desquelles la malade a continué à avoir ses règles qui durent 8 jours; les règles sont très douloureuses et l'obligent à garder le lit. Depuis le 10 décembre 1936, date des dernières règles, la malade ne s'est pas arrêtée de saigner, mais ne souffre pas du tout.

Antécédents : Début des règles à 11 ans, règles régulières durant 8 jours, abondantes et douloureuses.

Examen clinique : facies pâle, malade dyspnéique, ventre volumineux, à parois très adipeuses, ombilic en godet.

La palpation serait douloureuse au dire de la malade, mais on ne sent rien d'anormal.

Toucher : col bas situé, un peu gros, mais de consistance élastique. Corps utérin en situation normale, très mobile, du volume d'une petite orange, d'une consistance ferme, culs-de-sac absolument souples.

Spéculum : col régulier, orifice arrondi, laisse écouler du sang qui bave.

L'hystéromètre s'enfonce dans la cavité utérine sans aucun ressaut à 10 cm. de profondeur. T. A. 15,5/10.

On institue un traitement par l'insuline.

27 janvier 1937, 10 et 10 unités (matin et soir).

28 janvier 1937, 15 et 15 unités (matin et soir).

29 janvier 1937, 20 et 20 unités (matin et soir).

30 janvier 1937, 10 et 10 unités (matin et soir).

31 janvier, arrêt complet des hémorragies.

Le 2 février : hystérographie, cavité corporéale agrandie, cavité cervicale de dimensions très notablement accrues. Pas d'irrégularités pariétales.

3 février : on ramène à la curette tranchante quelques fragments qu'on envoie pour examen anatomo-pathologique.

Signes de métrite simple avec fibromatose diffuse sans prolifération maligne.

Diagnostic : sclérose utérine chez une femme qui a été irradiée et qui présente des ménorragies en rapports avec la ménopause.

6 février, douleur au mollet et au talon gauche.

7 février, phlébite du membre inférieur gauche : citrate de soude, sangsues, immobilisation.

8 février, douleur dans le mollet droit, phlébite droite.

RESULTATS ET INTERET DE L'INSULINOTHERAPIE

Les métrorragies de la ménopause surviennent à un âge où elles peuvent être l'expression clinique d'affections diverses et de signification différente dont chacune comporte une thérapeutique appropriée. Dans ce groupe de métrorragies, l'insuline constitue un appoint important pour le diagnostic clinique et pour la thérapeutique.

Nous allons montrer ce qu'on peut attendre d'elle dans chacune des catégories des métrorragies de la ménopause.

A) *Dans les métrorragies fonctionnelles :*

L'efficacité de l'insulinothérapie dans les métrorragies fonctionnelles de la ménopause est démontrée par ses résultats cliniques remarquables, analogues à ceux qui ont été réalisés par cette thérapeutique dans les hémorragies fonctionnelles des jeunes filles et des jeunes femmes. Les observations IX et XI en sont la confirmation.

L'observation IX est intéressante et en même temps difficile à interpréter par le fait qu'on a institué secondairement une thérapeutique mixte : insuline et radium intracervical.

Il est alors logique de se demander quel fut, parmi ces deux moyens thérapeutiques, celui qui a eu la part prédominante dans l'arrêt définitif des hémorragies de la malade en question. Un fait est indiscutable : le radium constitue un puissant moyen contre les hémorragies fonctionnelles par la mise au repos, qu'il réalise, des ovaires. Il a certainement agi aussi dans notre cas. Mais, d'autre part, n'oublions pas que chez cette femme âgée de 47 ans, qui saignait abondamment depuis presque un mois, pour présenter à l'entrée dans le service un état d'anémie prononcée et des accidents sub-syncopaux, chez cette femme l'insuline seule a eu raison des hémorragies en 4 jours. Le radium ne lui fut associé que quelques jours après, à titre adjuvant, au moment de la reprise des hémorragies survenues à la suite de quelques manœuvres intra-utérines. Le succès de l'insulinothérapie n'en reste pas moins beau.

Dans l'observation XI, on est en présence des métrorragies de la ménopause durant 6 semaines, chez une femme qui présente à la suite des séances de radiothérapie une sclérose utérine. Ces hémorragies sont arrêtées par l'insuline en quatre jours.

Insistons donc sur l'importance thérapeutique de l'insuline.

Il n'existe en dehors de cette substance aucune thérapeutique médicale spécifique des métrorragies de la ménopause.

Il est vrai qu'elles sont parfois heureusement influencées par des moyens simples comme le repos, ou par certains médicaments : hémostatiques, hamamelis, éméline, etc... mais ces médicaments sont inconstants dans leurs effets et ils ne sauraient prétendre à être plus que des médicaments symptomatiques.

« Aussi en présence de métrorragies, dont la signification est reconnue comme essentiellement bénigne et malgré l'espoir d'un arrêt définitif de l'activité ovarienne dans une date rapprochée, ces métrorragies bénignes et transitoires obligent par leur répétition, leur abondance et leur durée, à une thérapeutique rapide et active. La radiothérapie permet évidemment avec certitude de débarrasser les malades de métrorragies souvent alarmantes, toujours gênantes. Mais c'est non seulement une thérapeutique compliquée et coûteuse, mais surtout une thérapeutique souvent disproportionnée, et entraînant un arrêt définitif et brusqué de la fonction ovarienne qui n'est pas sans inconvénients » (O. Poulain).

Avant donc de recourir à la castration radiothérapique, on a le devoir de soumettre les malades au traitement insulinié : thérapeutique simple, rapide, d'une grande constance et surtout thérapeutique causale des métrorragies fonctionnelles,

B) *Dans les métrorragies liées à des lésions génitales bénignes :*

Lorsqu'on se trouve en présence des hémorragies de la ménopause coexistant avec une lésion d'apparence peu importante : petit fibrome, kyste, salpingite ancienne, métrite, etc..., n'imposant aucune indication opératoire formelle, le problème qui se pose est celui de déterminer quel est en pareil cas la part du facteur lésionnel et la part du facteur fonctionnel.

Si on peut faire la preuve que la lésion ne joue qu'un rôle secondaire et qu'en réalité le rôle principal revient au trouble du fonctionnement ovarien, il est clair que c'est uniquement contre celui-ci qu'il faut diriger la thérapeutique. Or l'insuline constitue la seule thérapeutique qui, en même temps qu'elle permet cette discrimination, fait cesser les hémorragies.

Dans l'observation XI, on était en droit de rattacher les hémorragies à la fibromatose utérine.

Il n'en était rien, car l'insuline en guérissant ces hémorragies a démontré l'importance d'élément fonctionnel.

De même chez la malade de l'observation X, il était parfaitement légitime d'incriminer, à l'origine de ses métrorragies, les lésions très prononcées et contrôlées par biopsie de métrite hémorragique. Le succès remarquable obtenu chez cette femme avec l'insuline semble prouver, à l'origine de ces accidents, la prédominance de dérèglement de la fonction ovarienne, très fréquente à la période de ménopause.

Quoi qu'il en soit, ces résultats démontrent bien qu'il faut avoir recours à l'insulinothérapie dans tous les cas de métrorragies de la ménopause avec ou sans lésions génitales associées et qu'on peut toujours espérer des résultats heureux.

C) Dans les métrorragies d'origine néoplasique :

Le problème des hémorragies de la ménopause est dominé par la possibilité d'existence des lésions néoplasiques. Dans ces conditions, on conçoit que la thérapeutique se soit primitivement orientée vers les méthodes d'exérèse. C'est pour éviter que cette tendance ne devint trop exclusive que l'on s'est attaché à préciser un diagnostic étiologique qui permet de réduire les indications chirurgicales aux seuls cas justifiés.

Les données cliniques sont souvent suffisantes pour préciser ce diagnostic étiologique, véritable clef de la thérapeutique. Mais, dans certains cas, elles sont difficiles à interpréter, parfois insuffisantes, et alors on est obligé de les compléter par des manœuvres intra-utérines : curettage et hystérographie. Or ces explorations ne sont pas, chez ces malades, sans inconvénients, ni même sans danger, car elles réalisent de petites interventions que l'on est en droit de chercher à réduire au minimum.

« Dans ces conditions nous pensons que l'on peut s'adresser à l'insuline, qui constitue une épreuve thérapeutique médicale susceptible d'apporter une aide précieuse à la discrimination étiologique et d'une simplicité d'action qui la distingue des manœuvres intra-utérines » (O. Poulain).

L'insuline ne saurait exercer aucune action sur une métrorragie néoplasique : ce n'est donc pas une thérapeutique systématique et aveugle, dangereuse en de telles occurrences.

L'échec d'un traitement par l'insuline constituera par conséquent une indication utile en faveur de l'origine néoplasique des métrorragies et permettra d'instituer un traitement approprié et précoce.

VII. — Conclusion.

1° L'insulinothérapie nous apparaît actuellement comme un traitement médical spécifique et efficace des hémorragies utérines d'origine ovarienne.

2° Elle est surtout indiquée dans les hémorragies dues à un trouble purement fonctionnel de l'ovaire. Elle agirait en régularisant le cycle de l'ovulation, soit directement, soit par l'intermédiaire du système neuro-végétatif.

3° L'insulinothérapie est capable, en outre, de jouer un rôle important dans le traitement de toutes les autres hémorragies génitales, grâce à l'influence modératrice qu'elle exerce sur l'activité ovarienne.

4° La posologie de l'insuline, purement empirique, n'est réglée par aucun critère précis. Toutes les techniques semblent se valoir. Les doses moyennes de 60 à 90 unités d'insuline en injections bi-quotidiennes de 15-20 unités chacune se montrent en général suffisantes.

5° Les résultats sont immédiats et très constants dans les métrorragies ovariennes. Dès la troisième ou quatrième injection, on observe une diminution notable des hémorragies et la cinquième est rarement nécessaire.

6° Les résultats éloignés semblent très satisfaisants et durables. Toutefois les observations publiées sont encore trop récentes pour conclure à la guérison définitive.

7° L'insuline par son action spécifique sur le fonctionnement ovarien peut être employée comme traitement d'épreuve des métrorragies d'origine complexe. Elle permet de déterminer la part du facteur fonctionnel et la part du facteur lésionnel et de poser ainsi des indications thérapeutiques.

VIII. — Bibliographie.

- AMERICO-VALERIO. — Insuline, hémorragies utérines rebelles et infarctus de l'utérus (Quatrième Congrès français de Gynécologie. — *R. Franç. de gynéc. et d'obstr.* sept. 35).
- DE AVEZADO (G.-V.). — Do valor de insulina no tratamento das metrorragias de causa ovariana e em particular da metropathia hemorrágica (*Bol. soc. de Med. e. cir. de São Paulo*, 16, 51-67, juin 1932).
- DE AVEZADO (G.-V.). — Do valor de insulina no tratamento das metrorragias e em particular de metropathia hemorrágica (com. dez observações) [*Rev. de gynéc. et obst.* 26. 358-373, July 1932].
- ANADRAS BORDES. — Métorrhagie d'origine ovarienne traitée par l'insuline (*La medicina Ibera* N° 812, du 3 juin 1933).
- BLUTEMANN (H.). — Insulin in Uterusblutungen (*Zentralbl. f. Gynäk* 52 : 1841-1846, July 21, 1928).
- GREGOIRE CHICK. — Traitement des métorrhagies par l'insuline (*Revue de vulgarisation des Sciences médicales*, mai 1936).
- CONDAMIN (F.), BRUNAT (W.). — Insuline. Son emploi dans les désordres menstruels (*Lyon Médical* 145, 65, janvier 1930).
- COTTE (G.). — Insuline et fonction ovarienne, traitement des métorrhagies d'origine ovarienne par l'insuline (*J. de Med. de Paris* 47 : 596-598, juillet 26, 1928).
- COTTE (G.). — Traitement des ménorrhagies d'origine ovarienne par l'insuline (*Presse Med.* 36, 181-183, fév. 11, 1928).
- COTTE (G.). — Insuline et fonction ovarienne, traitement des hémorragies d'origine ovarienne par l'insuline (*Sté Médic. des Hop. de Lyon*, 13 déc. 1927).
- GIACOBBI (J.). — Un caso di menorrea trattato con l'insulina. (*Terapia* 26 : 14-17 janvier 1936).

- HOFFMANN-BANG (A.). — Value of insuline in menstrual disorders (amenorrhœa, menorrhagia and metrorrhagia) [*Zentralbl. f. Gynäk.* 54 : 1223-1230, Mai 1930].
- KLAFTEN. — Insulinothérapie des méno. et métrorragies (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 6 déc. 1935, p. 1503).
- KLAFTEN. — Traitement des mēnorragies et des métrorragies par l'insuline (*Wien. Klin. Wochen.*, 6 déc. 1935. Résumé in *Presse Médicale* N° 41, 20 mai 1936).
- PLAGNIOL. — Note sur le traitement des mēnorragies par l'ingestion d'extrait pancréatique total (*Le Médecin Français*, 5 et 20 juin 1932).
- POULAIN (O.). — Emploi thérapeutique de l'insuline en gynécologie (*Thèse*, Paris 1934).
- POULAIN-LANDRIEU (O.). — Valeur thérapeutique de l'insuline dans certains troubles ovariens (*Répertoire médical pratique*, octobre 1935).
- ROULLAND (H.). — L'insuline dans les hémorragies utérines (*Bull. et Mém. de la Société des chirurgiens de Paris*, N° 7. 1936).
- SILVERMANN (E.), ILLITZA (E.). — Insuline therapy in metrorrhagia of ovarian origin (*Romania Med.* 7 : 151-152, july 1-15, 1929).
- TAISZ (D.). — Insuline in treatment of essential uterine hemorrhage (*Budapesti Orvosi Ujsag* 28 : 675-677, 19 juin 1930).
- VOGT (E.). — Über Beziehungen zwischen Insulinbund Ovarium und ihre therapeutische Verwertung bei der Behandlung von Uterusblutungen (*Zentralbl. f. Gynäk.* 51: 719-735, 19 mars 1927).
- VOGT (E.). — Ovarialzyklus und Insulinwirkung (*Zent. f. Gynäk.*, 1927, N° 48).
- VOGT (E.). — Über Beziehungen zwischen Insulinbund Ovarium und ihre therapeutische Verwertung bei der Behandlung von Uterusblutungen (*Zentr. f. Gynäk.*, 1927, N° 13).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
I. — Introduction.....	7
II. — Aperçu historique des travaux antérieurs d'ordre clinique.....	9
III. — Hémorragies utérines justifiables de l'insulinothérapie, leur pathogénie et diagnostic clinique....	12
A) Hémorragies fonctionnelles.....	13
1 ^o Hémorragies utérines fonctionnelles des jeunes filles.....	13
2 ^o Ménorragies habituelles des jeunes filles et jeunes femmes.....	15
3 ^o Métrorragies fonctionnelles des jeunes femmes.....	15
4 ^o Métrorragies fonctionnelles de la ménopause.....	16
B) Hémorragies utérines d'origines diverses.....	18
1 ^o Hémorragies utérines liées à des affections générales.....	18
2 ^o Hémorragies utérines liées à des lésions génitales.....	19
IV. — Essai d'explication du mode d'action de l'insulinothérapie dans les hémorragies utérines.....	20
V. — La conduite de l'insulinothérapie dans les hémorragies utérines.....	25
A) Considérations générales.....	25
B) Modes d'application :	
1 ^o Traitement des ménorragies des jeunes filles et jeunes femmes.....	27

2 ^o Traitement des métrorragies des jeunes femmes.....	28
3 ^o Traitement des métrorragies de la ménopause.....	29
VI. — Résultats et intérêt de l'insulinothérapie dans le traitement des hémorragies utérines. — Observations.....	30
VII. — Conclusions.....	59
VIII. — Bibliographie.....	61

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai
lu la Thèse ayant pour titre :

*L'Insulinothérapie dans le traitement
des hémorragies utérines*

par BRAUN Jerzy.

Je pense que la Faculté peut en per-
mettre l'impression.

Montpellier, le 9 décembre 1937.

Le Professeur,
LAPEYRE.

Vu : Le Doyen de la Faculté.

Montpellier, le 9 décembre 1937.

EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 10 décembre 1937.

P. le Recteur, Le Doyen délégué,
ASTRUC.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!
